

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



553151

(43) 国際公開日  
2004 年 10 月 28 日 (28.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/092160 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 403/06

Akira) [JP/JP]; 〒3058585 茨城県つくば市御幸が丘  
2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005321

(22) 国際出願日: 2004 年 4 月 14 日 (14.04.2004)

(74) 代理人: 森田 拓, 外(MORITA, Hiroshi et al.); 〒  
1748612 東京都板橋区蓮根三丁目 1 7 番 1 号 山之内  
製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-109793 2003 年 4 月 15 日 (15.04.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内  
製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL  
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本  
町二丁目 3 番 1 1 号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が  
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,  
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,  
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 木野山 功 (KI-  
NOYAMA, Isao) [JP/JP]; 〒3058585 茨城県つくば市御  
幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 坂元  
健一郎 (SAKAMOTO, Kenichirou) [JP/JP]; 〒3180001  
茨城県高萩市赤浜 1 6 0 - 2 山之内製薬株式会  
社内 Ibaraki (JP). 奥井 博貴 (OKUI, Hiroki) [JP/JP]; 〒  
3058585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株  
式会社内 Ibaraki (JP). 濱田 憲孝 (HAMADA, Noritaka)  
[JP/JP]; 〒3058585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内  
製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 松久 彰 (MATSUHISA,

添付公開書類:

一 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BROMIDE AND ITS CRYSTAL

(54) 発明の名称: 臭化物及びその結晶

(57) Abstract: 1-(2-Methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-3-(pyrazin-2-ylmethyl)-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium  
bromide and its crystal. In particular,  $\alpha$ -type and  $\beta$ -type crystals thereof do not exhibit moisture absorption and excel in stability,  
so that these are useful as basic ingredients for medicine production. Among them, the  $\beta$ -type crystal is more stable and is  
extremely useful as a basic ingredient for medicine production.

(57) 要約: 本発明の臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナ  
フト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、及びその結晶、特に $\alpha$ 型及び $\beta$ 型結晶は吸湿性が無く安定性に優れており、医  
薬品の製造原体として有用である。中でも $\beta$ 型結晶はより安定であり医薬品の製造原体として極めて有用である。

WO 2004/092160 A1

## 明 細 書

## 臭化物及びその結晶

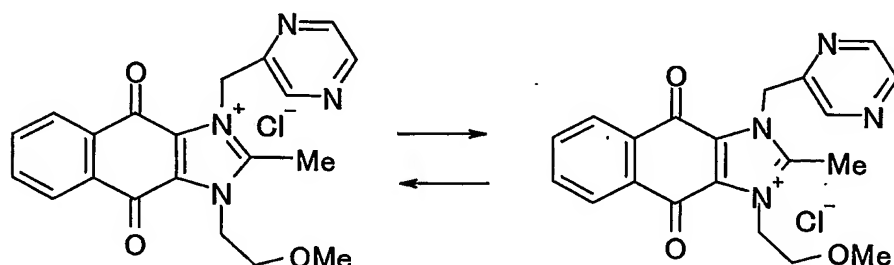
## 技術分野

本発明は、医薬品として有用な新規化合物である、臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、殊にその結晶に関する。

## 背景技術

良好な抗腫瘍活性を有するとともに低毒性であり、安全域の広い抗癌剤となりうることが期待される縮合イミダゾリウム誘導体が国際公開 01/60803 号パンフレットに開示されている。中でも、実施例 154 に開示される、塩化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムは、良好な *in vivo* 癌増殖阻害活性を有し、しかも低毒性であること（該パンフレット 22 頁参照）から、抗癌剤として期待される化合物である。

上記パンフレットに記載された、塩化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム（以下塩化物と略記する）は、イミダゾール環の 1 位及び 3 位がそれぞれ置換低級アルキルによって置換され、イミダゾリウムカチオンを形成し、当該カチオンが塩素アニオンとイオン対を形成している化合物である。該化合物はカチオンの非局在化により下式で示される互変異性体を有することが記載される。



上記塩化物は、結晶性無水物として得られたが、吸湿性を有し、湿度条件によっては 1 水和物と無水物の結晶転移が容易に生じる、高湿度条件下では潮解する、更に長期保存時の分解物の増加等、湿度に対して不安定であることから、これを製造原体として医

薬品を工業的に製造することは困難性が高いものであった。

本発明者等は、医薬品の製造原体として好適な性状を有する 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムを提供することを目的として鋭意研究を行った。

## 発明の開示

本発明者等は、臭素アニオンをカウンターアニオンとする新規な臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム（以下臭化物と略記する）が、意外にも医薬品の製造原体として好適な性状を有することを知見し、本発明を完成した。殊に本発明の臭化物が結晶多形を有し、しかもそのいずれもが、吸湿性を有さず良好な保存安定性を有することは全く予想外であった。

即ち、本発明は、医薬品の製造原体として好適な性状を有する臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、殊にその結晶に関する。本発明の臭化物には以下の2種の結晶形が存在し、本発明はこれらの結晶を包含する。

$\alpha$ 型結晶：粉末X線回折で $2\theta(^{\circ})=8.5, 14.8, 19.7, 25.7, 30.2$ のピークを有する結晶。  
好ましくは、DSC分析で約 $210^{\circ}\text{C}$ 、即ち $207\sim 213^{\circ}\text{C}$ に熱吸収ピークを有する結晶。

$\beta$ 型結晶：粉末X線回折で $2\theta(^{\circ})=9.2, 12.6, 14.6, 18.0, 21.1, 24.9, 26.4, 27.1$ のピークを有する結晶。好ましくは、DSC分析で約 $204^{\circ}\text{C}$ 、即ち $201\sim 207^{\circ}\text{C}$ に熱吸収ピークを有する結晶。

## 図面の簡単な説明

図1は、臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムの $\alpha$ 型結晶の粉末X線回折図を示す。

図2は、臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムの $\alpha$ 型結晶の熱分析図を示す。

図3は、臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムの $\beta$ 型結晶の粉末X線回折図

を示す。

図4は、臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムの $\beta$ 型結晶の熱分析図を示す。

図5は、臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムの $\beta$ 型結晶の吸脱水等温曲線を示す。

図6は、塩化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムの吸脱水等温曲線を示す。

### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の臭化物としては、医薬の製造原体として使用可能な程度に安定な物質であればよく、後記するように吸湿性がなく安定な $\alpha$ 型又は $\beta$ 型の結晶が好ましい。特に好ましくは $\beta$ 型結晶である。

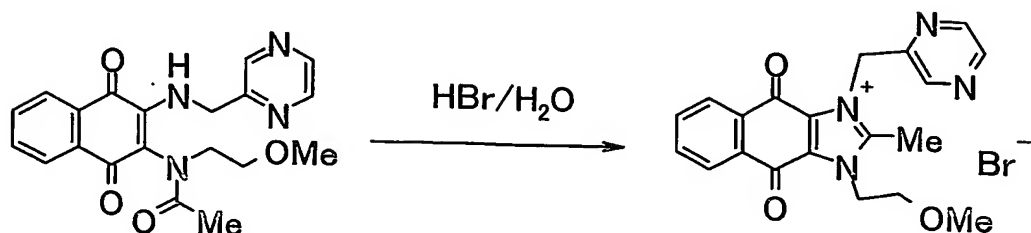
本発明の臭化物は吸湿性がなく、長期保存において化学的に安定である。 $\alpha$ 型結晶は、極めて高い湿度条件下においてのみ $\beta$ 型結晶への転移が見られるが、 $\beta$ 型結晶は結晶転移も見られず、物理的にも安定な結晶である。 $\alpha$ 型及び $\beta$ 型いずれの結晶も40℃、相対湿度75%下で3ヶ月間安定であり、医薬の製造原体として、特に固形製剤の原体として好適であることが確認された。

なお、各結晶はそれぞれ粉末X線回折スペクトル[ $2\theta(^{\circ})$ ]で特徴付けられるが、粉末X線回折はデータの性質上、結晶の同一性認定においては、結晶格子間隔や全体的なパターンが重要であり、相対強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少変わりうるものであるから、厳密に解されるべきではない。

本発明者等の研究によれば、塩化物においても結晶多形の探索を鋭意行ったが、医薬品原体として使用可能な性状を有する結晶は全く見出すことが出来なかった。これに対して、本発明の新規な臭化物は、その見出された結晶多形のいずれもが、予想外に医薬品の製造原体として好適な性状を有しており、1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムの医薬品として開発を初めて可能にしたものである。

(製造法)

本発明の臭化物は、下式に示される反応により製造することができる。



反応は、例えば、J. Org. Chem. USSR, 1, 1479-85 (1965)記載の方法を適用して行うことができ、適当な不活性溶媒（例えばアルコール系溶媒）中、反応対応量又は過剰量の臭化水素酸を用い、常温乃至加熱還流下にて行うのが有利である。

本発明の臭化物の結晶は、後記の通り、晶出溶媒を選択することにより再現性良く作り分けることができ、工業的生産における製造に有利である。

$\alpha$ 型結晶は、エタノール、エタノール／水、1-プロパノール／水、2-プロパノール／水、又はアセトン／水中で再結晶すると再現性よく得られる。また、 $\beta$ 型結晶を前記溶媒中で攪拌すると、 $\alpha$ 型結晶に転移させることができる。

一方、 $\beta$ 型結晶は、メタノール、水、アセトニトリル／水、又はメタノール／アセトニトリル中で再結晶すると再現性よく得られる。また、 $\alpha$ 型結晶を前記溶媒中で攪拌すると、 $\beta$ 型結晶に転移させることができる。

本発明の臭化物は、医薬品の製造原体として、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等と組み合わせて、医薬品の製造に使用することができる。医薬品の製造は、当分野にて通常使用されている方法によって行うことができる。

本発明化合物を含有する医薬製剤としては、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与製剤、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等の非経口投与製剤のいずれの形態であってもよい。特に、臭化物の結晶を製造原体とする経口投与用の錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等、及び非経口投与用の吸入剤、経鼻剤等は安定な固形製剤として有利である。

経口投与のための固形製剤においては、本発明化合物が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグ

ネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含む。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

粉末 X 線回折の測定には、MAC Science MXP18TAHF22 を用い、管球：Cu、管電流：40 mA、管電圧：40 kV、サンプリング幅：0.020°、走査速度：3°/min、波長：1.54056 Å、測定回折角範囲(2θ)：5~40° の条件で測定した。

熱分析(DSC 及び TGA)はそれぞれ次の条件で測定した。

DSC：TA Instruments 社製 DSC 2910 Differential Scanning Calorimeter、室温～300°C (10°C/min)、N<sub>2</sub> (50 ml/min)、アルミニウム製サンプルパン。

TGA：TA Instruments 社製 TGA 2950 Thermogravimetric Analyzer、室温～300°C (10°C/min)、N<sub>2</sub> (50 ml/min)、白金製サンプルパン。

#### 実施例 1

N-{1,4-ジオキソ-3-[(ピラジン-2-イルメチル)アミノ]-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(2.0g)のエタノール(10ml)懸濁液に、47%臭化水素酸(1ml)を加えて、50°Cで 38 時間攪拌した。反応終了後、反応液を室温に冷却すると結

晶が析出した。それを 5 時間攪拌した後、結晶を濾取しエタノールにて洗浄、乾燥して、橙色結晶の臭化物 ( $\alpha$  型結晶) (2.01g)を得た。

## 実施例 2

N-{1,4-ジオキソ-3-[(ピラジン-2-イルメチル)アミノ]-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(170g)のエタノール(680ml)懸濁液に、47%臭化水素酸(85ml)を加えて、60℃で 13 時間加熱攪拌した。反応終了時、少量の不溶物が生成した。エタノール(170ml)を加えて加熱溶解させた後、放冷すると結晶が析出した。それを室温にて 24 時間攪拌した後、濾取し、エタノールで洗浄して粗結晶 185g (湿重量)を得た。その粗結晶をエタノール(850ml)および水(85ml)の混合溶媒にて再結晶して、臭化物 ( $\alpha$  型結晶) (104.80g)を得た。

その再結晶母液を濃縮して得られた残渣(53.6g)に、水(250ml)を加えて室温にて溶解させた。生じた不溶物を濾去し、その濾液を減圧濃縮して黄色結晶性残渣(53.5g)を得た。その残渣にエタノール(250ml)を加えて、50℃にて 1 時間懸濁攪拌した後、室温にて 21 時間攪拌した。結晶を濾取後、エタノールにて洗浄、乾燥して、臭化物 ( $\beta$  型結晶) (47.34g)を得た。

## 実施例 3

N-{1,4-ジオキソ-3-[(ピラジン-2-イルメチル)アミノ]-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(5g)のメタノール(25ml)懸濁液に、47%臭化水素酸(2.5ml)を加えて、5 時間加熱還流した。反応終了後、メタノール(15ml)を常圧留去した。残渣を放冷すると結晶が析出した。それを室温にて 15 時間攪拌した後、酢酸エチル(40ml)を加え、さらに室温にて 7 時間攪拌した。結晶を濾取し、洗浄、乾燥して、黄色結晶の臭化物 ( $\beta$  型結晶) (4.61g)を得た。

## 実施例 4

(1)  $\alpha$  型結晶(5g)にメタノール(15ml)を加え、室温にて攪拌した。攪拌するにつれて、結晶の色が橙色から黄色に変化し、 $\alpha$  型から  $\beta$  型へ転移した。27 時間後、結晶を濾取し 50℃で乾燥して、 $\beta$  型結晶(2.88g)を得た。

(2)  $\alpha$  型結晶(2g)と水(2ml)を用い、(1)と同様な操作を行い、 $\beta$  型結晶(1.48g)を

得た。

(3)  $\alpha$ 型結晶(0.5g)とアセトニトリル(2.5ml)および水(0.125ml)を用い、(1)と同様な操作を行い、 $\beta$ 型結晶(0.28g)を得た。

(4)  $\alpha$ 型結晶(2g)とアセトニトリル(10ml)およびメタノール(2ml)を用い、(1)と同様な操作を行い、 $\beta$ 型結晶(0.77g)を得た。

(5)  $\alpha$ 型結晶(5g)をメタノール(10ml)中で加熱溶解し、室温にて 0.5 時間攪拌して、 $\beta$ 型結晶の黄色スラリーを得た。そこにさらに酢酸エチル(40ml)を加え、16 時間攪拌後、結晶を濾取し乾燥して、 $\beta$ 型結晶(4.54g)を得た。

#### 実施例 5

(1)  $\beta$ 型結晶(5g)をエタノール(45ml)にて加熱溶解し、放冷後、室温で 5 時間攪拌した。結晶を濾取し、50~60°Cで減圧乾燥して $\alpha$ 型結晶(4.47g)を得た。

(2)  $\alpha$ 型結晶(2g)とアセトン(10ml)および水(2.5ml)を用いて、(1)と同様の操作を行い、 $\alpha$ 型結晶(0.95g)を得た。

(3)  $\alpha$ 型結晶(1.1g)と 2-プロパノール(5ml)および水(1ml)を用いて、(1)と同様の操作を行い、 $\alpha$ 型結晶(0.85g)を得た。

(4)  $\alpha$ 型結晶(1g)と 1-プロパノール(5ml)および水(0.5ml)を用いて、(1)と同様の操作を行い、 $\alpha$ 型結晶(0.71g)を得た。

#### 参考例 (比較化合物である塩化物の製造例)

N-{1,4-ジオキソ-3-[(ピラジン-2-イルメチル)アミノ]-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(2.51g)のエタノール(30mL)懸濁液に、濃塩酸(7.5mL)を加えて、室温下 18 時間攪拌した。反応液にエタノール(10mL)、濃塩酸(2.5mL)を追加し、室温下 5 時間、さらに 50~55°Cにて 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残留物を多量のエタノールに溶解し、不溶物を濾去した。母液を減圧下濃縮し、残渣をエタノール(15mL)に加熱溶解後、酢酸エチル(30mL)を加え、室温下攪拌し、析出した結晶を濾取した。母液を減圧下濃縮後、残留物(1.67g)を ODS カラムクロマトグラフィー (YMC GEL ODS-A 120-S150) にて精製した。水・メタノール (50:1) 溶出部を減圧下濃縮し、エタノール(5mL)に加熱溶解後、酢酸エチル(25mL)を加え、室温下攪拌し、析出した結晶を濾取し、洗浄、乾燥して、黄色結晶の塩化物(696mg)を得た。これは、



WO01/60803 号公報の実施例 154 に記載された塩化物と同様の物理化学的性状を有していた。

本発明の臭化物の効果を以下に示す。

#### 試験例 1 (吸湿性の評価)

##### (試験方法)

実施例 2 で得られた臭化物の  $\alpha$  型結晶並びに  $\beta$  型結晶を約 0.5 g ずつ質量既知の秤量瓶に秤取し、正確に質量を求めた後、25℃で以下の条件に保存し、質量変化を測定した。

保存条件：約 0 %R.H. (Silicagel)、33 %R.H. ( $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  飽和水溶液)、51 %R.H. ( $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  飽和水溶液)、75 %R.H. ( $\text{NaCl}$  飽和水溶液)、又は 93 %R.H. ( $\text{KNO}_3$  飽和水溶液) に調湿したデシケータ。

i) 吸湿量 (脱水量)：保存から 7 日後に取り出し、重量変化を精密に量り記録し、吸湿量を求めた。

ii) 外観確認：粉末の外観を目視並びにルーペにより確認した。

iii) 粉末 X 線回折測定：未保存並びに保存期間終了後の試料を、粉末 X 線回折装置により粉末 X 線回折パターンを記録した。

iv) HPLC 純度：未保存並びに保存期間終了後の試料について、HPLC を用いて分解物の検索を行い、純度を測定した。

(HPLC 条件) 移動相：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリル=9:2、カラム：TSKgel ODS 80TsQA、4.6x150 mm、粒子径  $5\mu\text{m}$  (東ソー製)、流速：1 mL/min、カラム温度：40℃、検出：UV 260 nm

##### (結果)

i) 吸湿量 (脱水量)：重量変化を表 1 に示す。

$\alpha$  型結晶は、93 %R.H. 保存下において、約 1%の重量の減少が観察された。

$\beta$  型結晶は、全ての調湿条件で、有意な重量変化は認められなかった。

ii) 外観確認：

$\alpha$  型結晶は、93%R.H. 保存下で、帯赤黄色から黄色への変化が認められた。その他の条件では、変化は見られなかった。

$\beta$  型結晶は、全ての条件で、変化は見られなかった。

iii) 粉末 X 線回折測定：

$\alpha$  型結晶の 93%R.H.保存下の粉末X線回折パターンは、 $\beta$  型結晶と同様のパターンを示し、 $\beta$  型結晶へ転移したことを示す。その他の条件では、変化は見られなかった。

$\beta$  型結晶は、保存により粉末X線回折パターンは変化しなかった

iv)HPLC 純度：保存前及び 7 日間保存後の HPLC 純度を表 1 に示す。

$\alpha$  型結晶並びに  $\beta$  型結晶のいずれにおいても、純度の低下はなく、保存による分解は認められなかった。

表 1

条件	$\alpha$ 型結晶		$\beta$ 型結晶	
	臭化物 重量変化(%)	HPLC純度(%)	臭化物 重量変化(%)	HPLC純度(%)
保存前	-	99.93	-	99.72
ca.0% R.H.	-0.10 %	99.72	0.01 %	99.73
33% R.H.	-0.02 %	99.89	0.02 %	99.73
51% R.H.	-0.04 %	99.89	0.04 %	99.72
75% R.H.	0.13 %	99.88	0.06 %	99.71
93% R.H.	-0.94 %	99.89	0.08 %	99.71

以上の試験結果より、 $\alpha$  型結晶は、吸湿性はなく、保存による分解も認められなかった。93%R.H.条件の極めて高い湿度環境において、 $\beta$  型結晶に転移するが、純度の低下がなかったことから、この結晶転移は分解を伴うものではないことが確認された。

$\beta$  型結晶も、吸湿性はなく、保存による分解も認められなかった。また、結晶転移も見られなかった。従って、 $\beta$  型結晶は、いずれの湿度条件下においても物理的・化学的に安定であることが確認された。

臭化物（ $\beta$  型結晶）及び比較化合物として参考例で得られた塩化物について、水分平衡測定装置 SGA-X100(VTI)を用いて、温度：25℃、測定範囲：相対湿度 5～95%、測定間隔：5%の条件で吸脱水挙動を測定した。

臭化物（ $\beta$  型結晶）では 5～95%の湿度範囲で吸湿性は見られなかった（図 5 参照）。

一方、比較化合物である塩化物は 65%.R.H.～80%.R.H.で吸湿して 1 水和物（4.3%の重量増加）を形成した後、85%.R.H.以上で潮解した。乾燥時、この水和状態は 25%.R.H.まで安定に存在し、それ以下では無水物に戻った（図 6 参照）。また僅かの加熱（約 25℃以上）によっても無水物に戻った。この吸湿と乾燥を経ることにより結晶性は低下し、より低湿度から吸湿するように変化することが確認された。日常的な湿度範囲において起こりうるこれらの性質により、当該塩化物の保存には厳しい湿度管理が

必要と予想された。

## 試験例 2 (安定性試験)

試料を 40℃・75%R.H.の恒温恒湿槽に 3 ヶ月間遮光保存した。各試料の保存前と保存後の純度を HPLC を用いて測定し、粉末 X 線回折により結晶形の変化を測定した。また、比較例として、塩化物結晶を同様の条件下で 3 ヶ月間保存し、不純物 a (イミダゾリウム環が開環した化合物) の量を測定した。

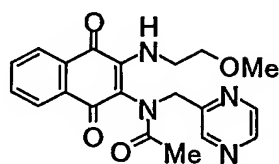
(結果)

結果を下表に示す。

表 2

			HPLC 純度 (%)	粉末 X 線回折 パターン	不純物 a (%)
臭化物*1	$\alpha$ 型結晶	保存前	99.91	$\alpha$ 型	ND
		保存後	99.92	$\beta$ 型	ND
	$\beta$ 型結晶	保存前	99.71	$\beta$ 型	ND
		保存後	99.71	$\beta$ 型	ND
比較例 塩化物結晶*2		保存前	-	-	0.64
		保存後	-	-	2.45

ND : Not detected



不純物 a

\*1 HPLC 条件 移動相 : (A 液) 0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 / アセトニトリル=9 : 2、(B 液) アセトニトリル、グラジエント%B : 0% (0-50min) / linear 60% (50-70min) / 60% (70-80min) / 0% (80-100min)、カラム : TSKgel ODS 80TsQA、4.6x150 mm、粒子径 5  $\mu$  m (東ソー製)、流速 : 1 mL/min、カラム温度 : 40℃、検出 : UV 260 nm

\*2 HPLC 条件 移動相 : (A 液) 0.01M 酢酸アンモニウム水溶液 (pH5.0) +1%アセトニトリル (B 液) アセトニトリル、グラジエント%B : 17% (0-4min) / linear gradient 20% (4-10min)、カラム : Develosil ODS-HG 2.0x50mm、粒子径 3  $\mu$  m (野村化学製)、流速 : 0.6 mL/min、カラム温度 : 40℃、検出 : MS(SIM : M/z=381、Polarity : Positive)

臭化物の $\alpha$ 型結晶では $\beta$ 型結晶への転移が認められたが、保存による分解は認められなかった。臭化物の $\beta$ 型結晶は、保存前後で何等変化はなく、物理的・化学的に非常に安定であった。

これに対して、既知の塩化物は、保存によりイミダゾリウム環が開環した不純物の量が明らかに増加することから、保存時の安定性が低いものであった。

#### 産業上の利用可能性

本発明の臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムは、吸湿性が無く保存時の安定性に優れ、医薬品の製造原体として有用である。殊に、結晶多形であるその $\alpha$ 型及び $\beta$ 型結晶は保存安定性に優れる。中でも $\beta$ 型結晶はより安定な結晶であり医薬品の製造原体として極めて有用である。

## 請 求 の 範 囲

1. 臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム。
2. 臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムの結晶。
3. 粉末 X 線回折で  $2\theta(^{\circ}) = 8.5, 14.8, 19.7, 25.7$  及び  $30.2$  のピークを有する請求の範囲第 2 項記載の結晶 ( $\alpha$  型結晶)。
4. 粉末 X 線回折で  $2\theta(^{\circ}) = 9.2, 12.6, 14.6, 18.0, 21.1, 24.9, 26.4$  及び  $27.1$  のピークを有する請求の範囲第 2 項記載の結晶 ( $\beta$  型結晶)。
5. DSC 分析で  $207\sim 213^{\circ}\text{C}$  に熱吸収ピークを有する請求の範囲第 2 項記載の結晶 ( $\alpha$  型結晶)。
6. DSC 分析で  $201\sim 207^{\circ}\text{C}$  に熱吸収ピークを有する請求の範囲第 2 項記載の結晶 ( $\beta$  型結晶)。

図 1

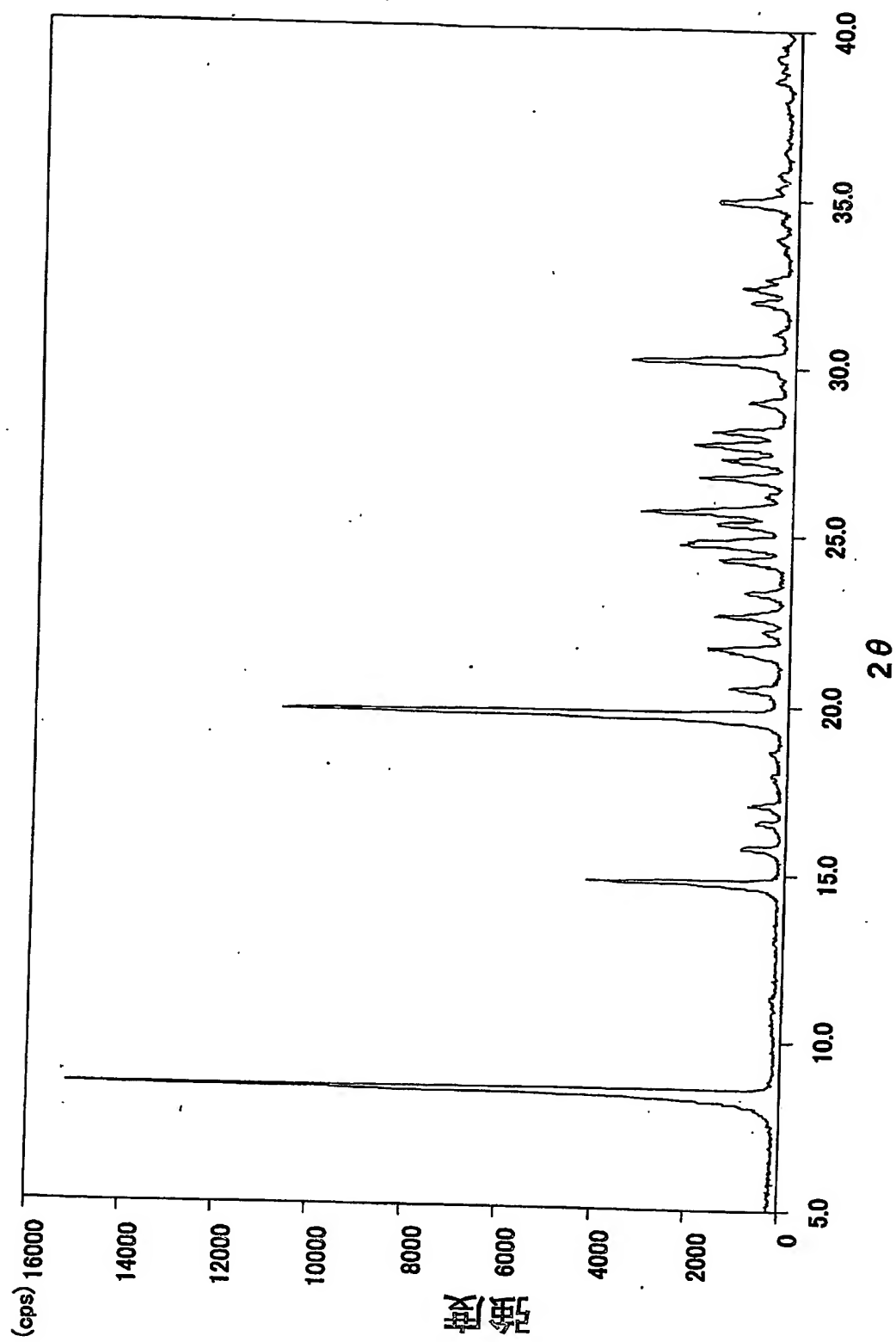


図 2

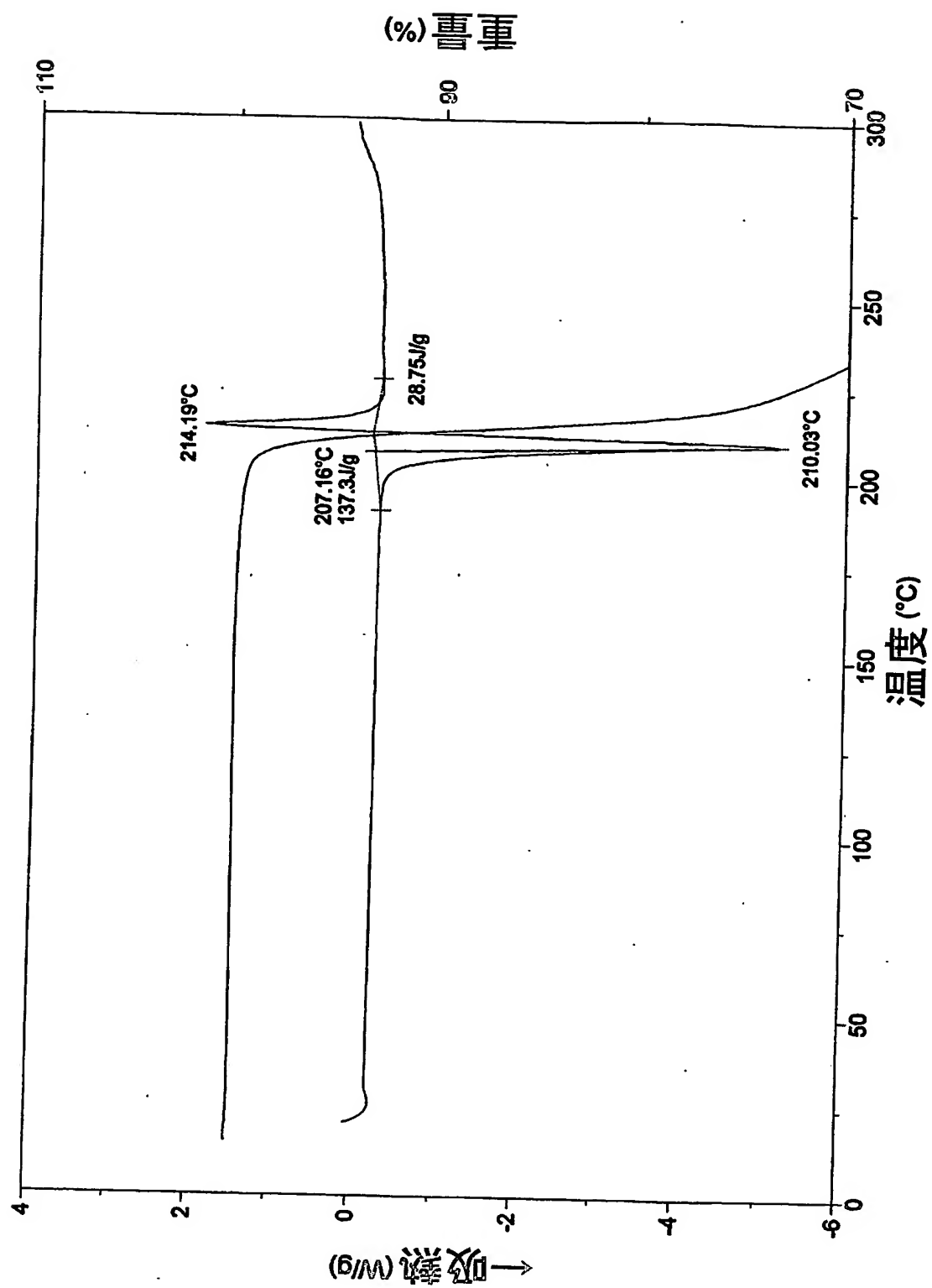


図 3

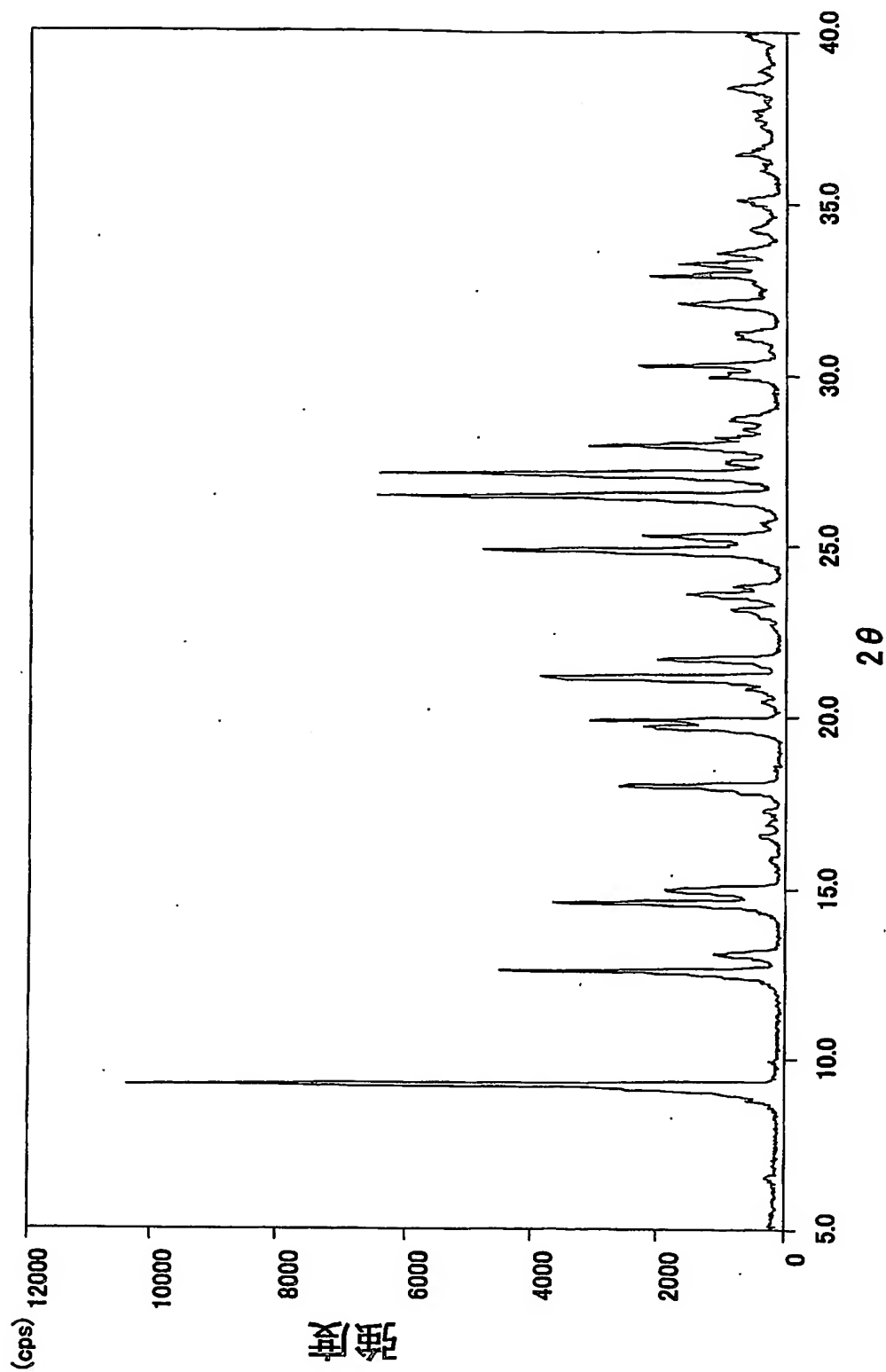




図 4

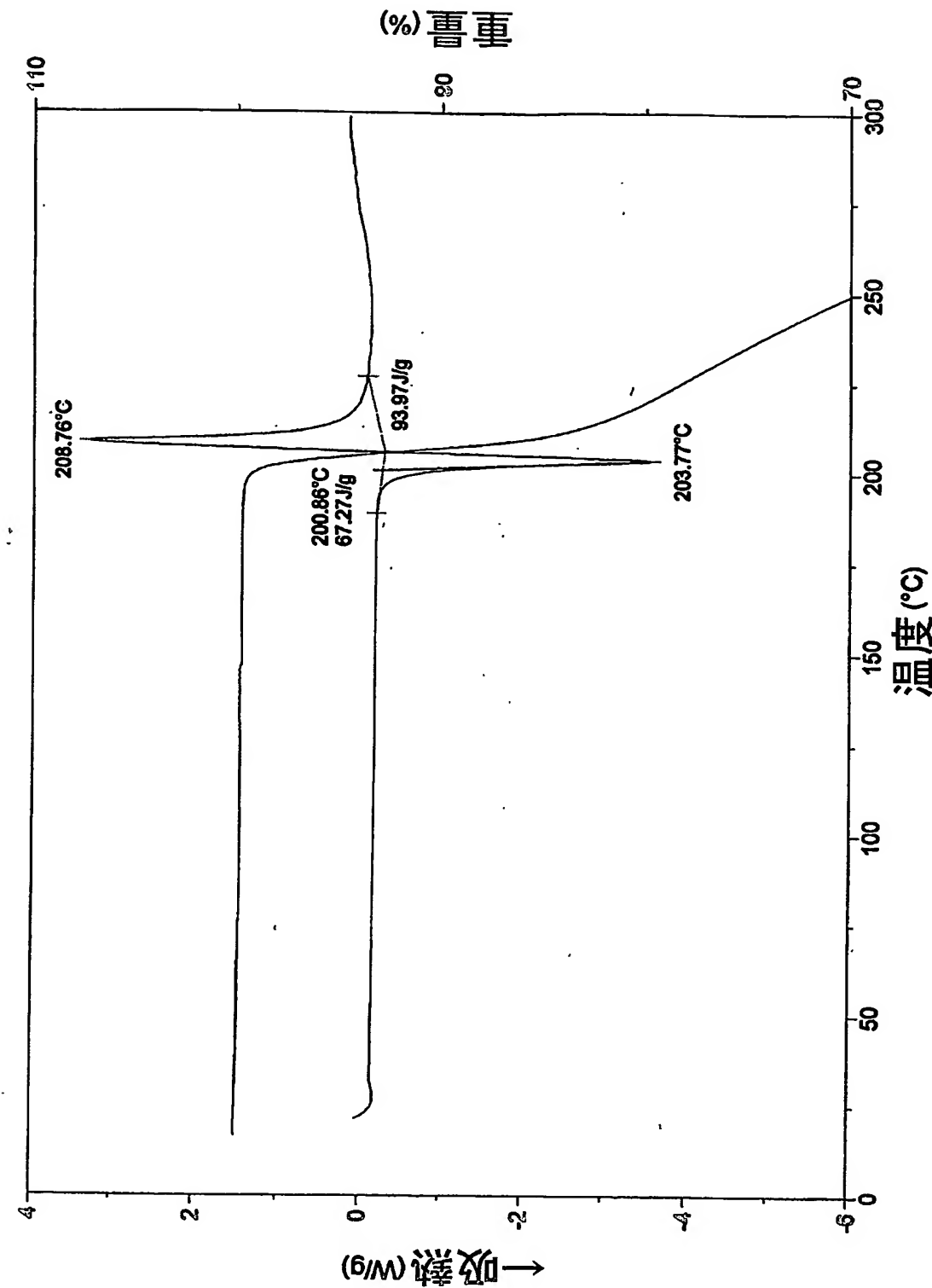


図 5

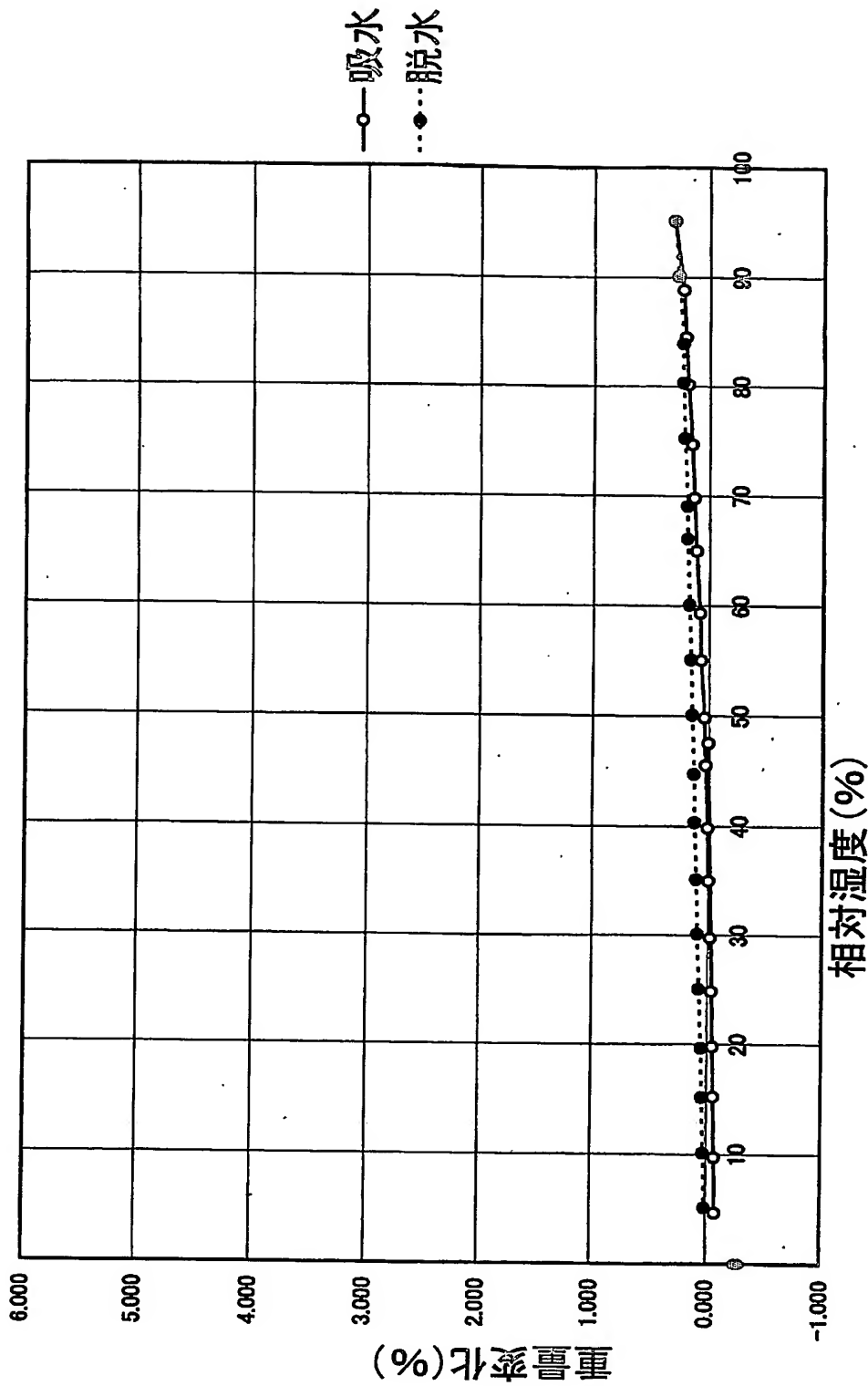
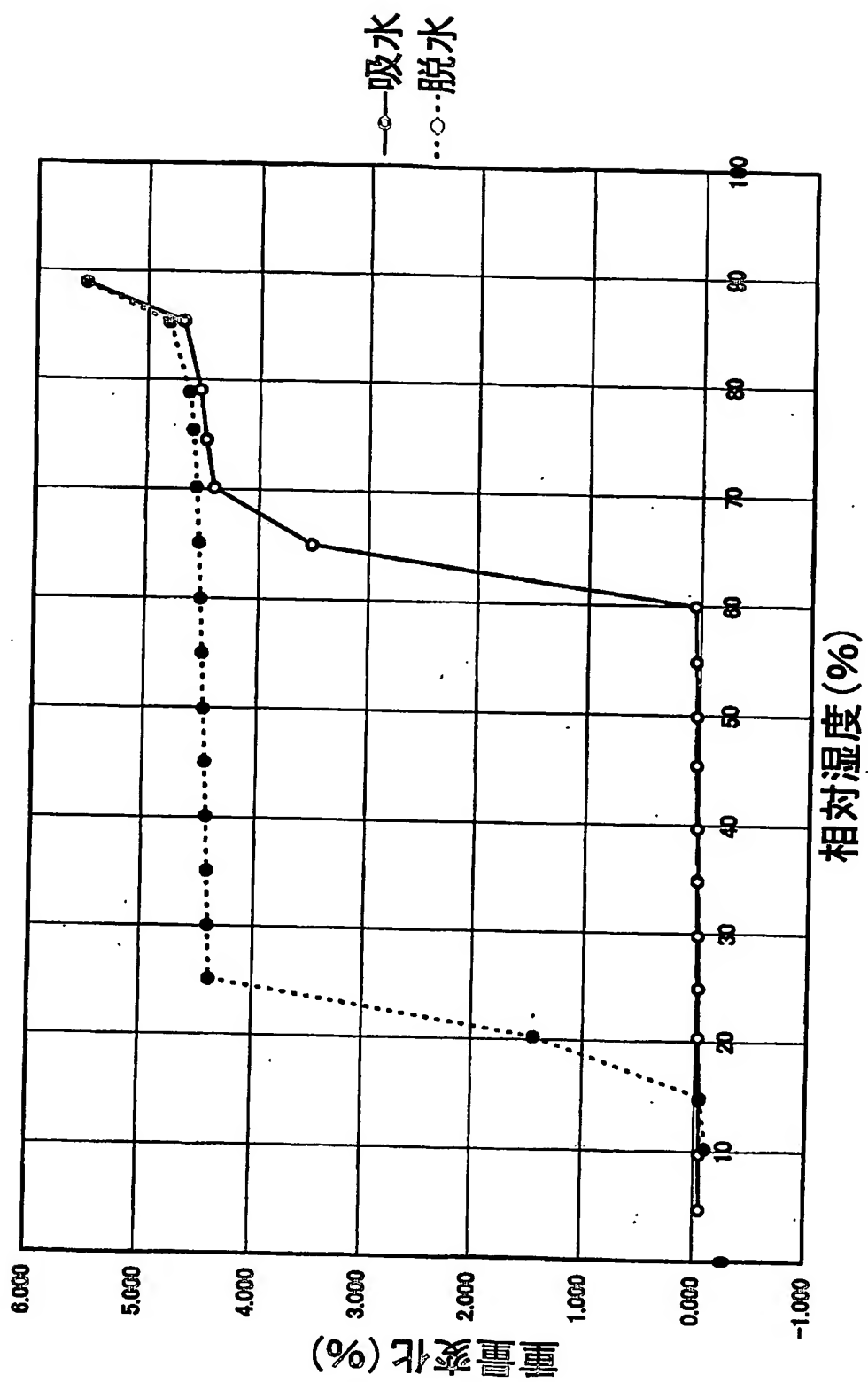


図 6



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP2004/005321

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D403/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D403/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/60803 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 August, 2001 (23.08.01), Example 154; page 16, lines 7 to 14; page 9, lines 16 to 24 & EP 1256576 A1 & US 2003/114508 A1	1-6
P, X	JP 2003-128548 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 May, 2003 (08.05.03), Full text (Family: none)	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
12 May, 2004 (12.05.04)

Date of mailing of the international search report  
25 May, 2004 (25.05.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005321

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Only the matter common to claims 1-6 is "1-(2-methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-3-(pyrazin-2-ylmethyl)-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-iumbromide." However, this compound is described in, for examples, WO 01/60803 A1 (Example 154, page 9, lines 16 to 24 and page 16, lines 7 to 14) and thus is a substance publicly known before the filing date of this application. Therefore, this compound cannot be recognized as constituting a technical feature which is contributory over the prior art.

Consequently, the claims do not share special technical features and thus the relevant group of inventions cannot be recognized as being linked so as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D403/06

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D403/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/60803 A1 (山之内製薬株式会社) 2001. 08. 23, 実施例154, 第16頁第7~14行, 第 9頁第16~24行 & EP 1256576 A1 & US 2003/114508 A1	1-6
PX	JP 2003-128548 A (山之内製薬株式会社) 2003. 05. 08, 全文 (ファミリーなし)	1-6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 05. 2004

国際調査報告の発送日

25. 5. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

油科 壯一

4C

3229

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-6の共通事項は、「臭化1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム」のみであるが、例えば、WO 01/60803 A1に記載されているとおり (実施例154, 第9頁第16~24行, 第16頁第7~14行)、該化合物は本願出願日前に公知の物質であるから、該化合物を先行技術に対して貢献する技術的特徴と認めることはできない。してみると、各クレームは、特別な技術的特徴を共有するものとはいえないから、これらの一群の発明は単一の一般的発明概念を形成するように関連しているとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。